

Acknowledging Patient Heterogeneity in Health Technology Assessment : Towards Personalized Decisions in Innovative Radiotherapy Treatments

Citation for published version (APA):

Ramaekers, B. L. T. (2013). *Acknowledging Patient Heterogeneity in Health Technology Assessment : Towards Personalized Decisions in Innovative Radiotherapy Treatments*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20130913br>

Document status and date:

Published: 01/01/2013

DOI:

[10.26481/dis.20130913br](https://doi.org/10.26481/dis.20130913br)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 05 May. 2023

SAMENVATTING

Hoewel de mensheid als soort wordt gedefinieerd door een groot aantal gelijkenissen, bestaat er een aanzienlijke diversiteit tussen individuele patiënten. Alle patiënten zijn individuen en reageren vaak verschillend op identieke behandelingen ondanks een vergelijkbare diagnose. Deze natuurlijke variatie tussen patiënten kan worden gedefinieerd als variabiliteit. Helaas kunnen we deze variabiliteit vaak maar voor een klein deel voorspellen. Het deel van deze variabiliteit dat verklaard kan worden door bepaalde patiëntkenmerken wordt gedefinieerd als patiënt heterogeniteit. Deze patiëntkenmerken kunnen demografische gegevens, voorkeuren en klinische kenmerken omvatten. In de klinische praktijk wordt deze patiënt heterogeniteit steeds meer erkend door te anticiperen op voorspelbare verschillen in behandelrespons en hiermee te streven naar geïndividualiseerde behandelingen; 'de juiste behandeling voor de juiste persoon'. De belofte van geïndividualiseerd behandelen is dat het zal resulteren in een verbeterde effectiviteit en een vermindering van bijwerkingen en kosten. Evenals het erkennen van patiënt heterogeniteit in de klinische praktijk, kan het erkennen van patiënt heterogeniteit in economische evaluaties gunstig zijn. Dit kan potentieel resulteren in verbeteringen van de doelmatigheid en/of de effectiviteit van de gezondheidszorg. Patiënt heterogeniteit wordt echter vaak genegeerd in economische evaluaties en dus ook in het hierop gebaseerde beleid zoals besluiten omtrent het wel of niet vergoeden van bepaalde zorg. Dit proefschrift richt zich op de rol van patiënt heterogeniteit in economische evaluatie(s). De hypothese van dit proefschrift is dat het haalbaar en informatief is om patiënt heterogeniteit te erkennen in economische evaluaties.

In **Hoofdstuk 2** wordt een systematische review gepresenteerd van aanbevelingen uit nationale farmaco-economische richtlijnen betreffende het erkennen van patiënt heterogeniteit in economische evaluaties. In totaal werden 26 farmaco-economische richtlijnen geïnccludeerd waarvan er 20 adviseren om patiënt heterogeniteit te identificeren. Op basis van deze review kon worden geconcludeerd dat het belang van het erkennen van patiënt heterogeniteit in de economische evaluatie internationaal wordt bevestigd. Echter, het is minder duidelijk wanneer en hoe patiënt heterogeniteit precies moet worden erkend in economische evaluaties. Dit heeft onder andere betrekking op welke parameters of welke patiëntkenmerken relevant worden geacht om te erkennen in economische evaluaties, of gestratificeerde analyses vooraf moeten worden gespecificeerd en hoe subgroepen moeten worden gedefinieerd. Tot slot was het onduidelijk hoe de resultaten moeten worden gepresenteerd voor het informeren van geïndividualiseerde vergoedingsbesluiten. Gebaseerd op deze bevindingen, raden we aan dat toekomstige farmaco-economische richtlijnen specifieke aanbevelingen geven met betrekking tot het identificeren van patiënt heterogeniteit, methoden om patiënt heterogeniteit te erkennen en de presentatie van de resultaten. De gepresenteerde checklist kan autoriteiten ondersteunen om hun aanbevelingen te formuleren. Dit kan wereldwijd het erkennen van patiënt heterogeniteit in economische evaluaties faciliteren.

De hierop volgende drie hoofdstukken hebben betrekking op de eerste casus waarin patiënt heterogeniteit wordt erkend. Het betreft een vergelijking van radiotherapie met protonen en radiotherapie met fotonen voor hoofd-halskanker patiënten. Het doel van deze casus was het erkennen van patiënt heterogeniteit in een economische evaluatie, in het geval vergelijkende studies met betrekking tot effectiviteit ontbreken. **Hoofdstuk 3** betreft een synthese en vergelijking van het beschikbare bewijs omtrent de effectiviteit van radiotherapie met koolstof-ionen, protonen en fotonen voor hoofd-halskanker. Hiervoor werd een systematische review en meta-analyse uitgevoerd. In totaal werden 86 observationele studies (74 fotonen, 5 koolstof-ionen en 7 protonen) en acht vergelijkende insilico studies geïnccludeerd. Aangezien de kwantiteit en de kwaliteit van de gegevens met betrekking tot radiotherapie met koolstof-ionen en protonen over het algemeen slecht was en gezien het risico op bias in vergelijkingen tussen (kleine) observationele studies, werden er geen definitieve conclusies geformuleerd. Ondanks deze tekortkomingen, kon er gesuggereerd worden dat een klinisch relevant voordeel van protonentherapie bij patiënten met hoofd-halskanker waarschijnlijk ligt in het verminderen van de bijwerkingen van de behandeling. Om in de toekomst definitieve conclusies te kunnen formuleren werd aanbevolen een internationaal register op te zetten voor het verzamelen van gegevens betreffende de effectiviteit van radiotherapie met koolstof-ionen en protonen.

Hoofdstuk 4 betreft een analyse van de impact van late behandeling gerelateerde xerostomie (droge mond) en dysfagie (slikklachten) op generieke gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (KvL) bij hoofd-halskanker patiënten behandeld met radiotherapie. Een multicenter cross-sectioneel onderzoek (N = 396) werd uitgevoerd. Het optreden van zowel xerostomie als dysfagie was geassocieerd met een substantieel verminderde KvL; waarbij dysfagie de sterkste invloed had op KvL. Deze bevinding benadrukt dat het belangrijk is om naast de verwachte duur van de overleving, ook behandel-toxiciteit en het effect hiervan op KvL moet worden meegenomen wanneer behandelkeuzes worden gemaakt. De resultaten gepresenteerd in dit hoofdstuk kunnen worden gebruikt om deze afweging tussen de lengte en kwaliteit van de overleving te faciliteren. In deze overweging dient mee te worden genomen dat xerostomie vaker voorkomt dan dysfagie, terwijl dysfagie een grotere impact heeft op de KvL dan xerostomie. Daarom kunnen meer patiënten profiteren indien xerostomie kan worden vermeden, terwijl het vermijden van dysfagie misschien resulteert in een groter voordeel per patiënt.

De resultaten van de voorgaande twee hoofdstukken werden gebruikt in **Hoofdstuk 5** om een modelmatige economische evaluatie uit te voeren om de effectiviteit en kosteneffectiviteit van protonentherapie te verkennen in vergelijking met radiotherapie met fotonen voor hoofd-halskanker patiënten. Protonentherapie is een veelbelovende radiotherapie modaliteit met een superieure dosisverdeling in vergelijking met radiotherapie met fotonen, maar is ook geas-

socieerd met hogere kosten dan radiotherapie met fotonen. Deze kosten bestaan voornamelijk uit onomkeerbare investeringskosten. Zoals hierboven beschreven, was vergelijkend effectiviteitsonderzoek slechts beperkt beschikbaar voor radiotherapie met protonen bij hoofd-halskanker. Dit maakte het een uitdaging om de effectiviteit en kosteneffectiviteit te onderzoeken en het bemoeilijkte ook het erkennen van patiënt heterogeniteit in deze economische evaluatie. Om deze kloof van bewijsmateriaal te overbruggen werden dosis-respons modellen gecombineerd met vergelijkende planning studies in een geïntegreerd model. Dosis-respons modellen schatten de waarschijnlijkheid van het optreden van toxiciteit gebaseerd op de verwachte stralingsdosis in gezonde weefsels. Vergelijkende planning studies vergelijken voor verschillende radiotherapie technieken de verwachte stralingsdosis voor individuele patiënten. Daarom kunnen dosis-respons modellen en vergelijkende planning studies worden gebruikt in economische evaluaties om het te verwachten voordeel van innovatieve radiotherapie technieken te schatten voor individuele patiënten. Deze methode werd toegepast om patiënt heterogeniteit te erkennen in de gepresenteerde economische evaluatie bij gebrek aan vergelijkend effectiviteitsonderzoek. Er kon worden geconcludeerd dat protonentherapie gemiddeld niet doelmatig is. Echter, gekeken naar de individuele kosteneffectiviteit is protonentherapie mogelijk doelmatig voor individueel geselecteerde patiënten. Daarom werd het erkennen van patiënt heterogeniteit in deze casus als waardevol beschouwd voor het informeren van behandelbeslissingen op individueel niveau; dus voor het selecteren van patiënten voor wie protonentherapie doelmatig is en voor welke patiënten niet. Bovendien, gaf de “value of information” analyse aan dat verder onderzoek voor het verkrijgen van meer gegevens betreffende KvL na xerostomie en dosis-respons modellen om xerostomie en/of dysfagie te voorspellen het meest waardevol is. Verder zou het waardevol zijn om te verkennen welke bestralingstechniek het meest optimaal gebruik maakt van de dosimetrische voordelen van radiotherapie met protonen. De vergelijkende planning studie die gebruikt is in de huidige analyse was vooral gericht op het verminderen van de geschatte stralingsdosis in de slikstructuren. Het zou informatief kunnen zijn om de kosteneffectiviteit te schatten op basis van vergelijkende planning studies gericht op het verminderen van de geschatte stralingsdosis in de speekselklieren om het optreden van xerostomie te verminderen. Bovendien kunnen dosis-respons modellen ook gebruikt worden om strategieën te overwegen waarbij de verwachte totale dosis in de tumor wordt verhoogd om de kans op tumorcontrole te verbeteren.

De economische evaluatie van de tweede casus werd gepresenteerd in **Hoofdstuk 6**. Deze modelmatige economische evaluatie schat de kosteneffectiviteit van radiotherapie met alternatieve fractionering in vergelijking met conventioneel gefractioneerde radiotherapie voor patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom, die curatief behandeld worden zonder chirurgische resectie. In tegenstelling tot het vorige hoofdstuk, waar vergelijkend effectiviteitsonderzoek

ontbrak, waren individuele patiëntengegevens van tien gerandomiseerde studies beschikbaar voor deze casus. In deze casus werd vastgesteld dat geaccelereerde radiotherapie gemiddeld de meest kosteneffectieve behandelingsstrategie was voor alle patiënten. De “expected value of individualized care” gaf aan dat, in deze casus, het nemen van beslissingen op individueel niveau waarschijnlijk niet waardevol is. Dus geaccelereerde radiotherapie was de meest doelmatige strategie voor alle patiënten en het leek niet waardevol om behandelbesluiten te individualiseren met betrekking tot het type fractioneringsschema. Echter, zijn deze resultaten waarschijnlijk het meest van toepassing op patiënten die met radiotherapie behandeld worden zonder gelijktijdige chemotherapie. Dit omdat deze gelijktijdige behandel combinatie in slechts twee van de tien studies werd gegeven en het onduidelijk is of de voordelen van radiotherapie met alternatieve fractionering worden behouden indien radiotherapie gelijktijdig wordt gegeven met chemotherapie. Daarnaast zijn de verschillen in effectiviteit tussen de behandelingen klein en was het onzeker welk type geaccelereerde radiotherapie het meest doelmatig is. Niettemin is geaccelereerde radiotherapie vrijwel zeker doelmatiger dan de huidige praktijk (conventioneel gefractioneerde radiotherapie). Wachten op meer bewijs voordat geaccelereerde radiotherapie wordt geïmplementeerd zou daarom leiden tot een minder hoge gezondheidswinst. Bovendien, wanneer toekomstig onderzoek zou aantonen dat geaccelereerde radiotherapie niet het meest kosteneffectieve type radiotherapie zou zijn, zijn de onomkeerbare investeringskosten naar verwachting laag. Daarom wordt aanbevolen om geaccelereerde radiotherapie te implementeren als standaard behandeling voor de curatieve behandeling van patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom die behandeld worden zonder chirurgische resectie en gelijktijdige chemotherapie. Verder gaf de “value of information” analyse aan dat verder onderzoek naar kosten van de initiële radiotherapie behandeling en kanker gerelateerde sterfte het meeste waardevol is. Daarnaast is verder onderzoek vereist om bijvoorbeeld te onderzoeken of de voordelen van alternatieve fractionering worden behouden bij gelijktijdige chemotherapie en om de doelmatigheid van andere geaccelereerde radiotherapie types te bestuderen.

Hoofdstuk 7 betreft de algemene discussie die eindigt met een slotbeschouwing en toekomstperspectieven. Hierin wordt gepleit voor het erkennen van patiënt heterogeniteit als standaard praktijk in toekomstige economische evaluaties. Dit zal de doelmatigheid van de gezondheidszorg verbeteren en de kloof verkleinen tussen geïndividualiseerde beslissingen in de klinische praktijk en populatie-gebaseerde vergoedingsbeslissingen. Hoewel dit bij voorkeur wordt gedaan op basis van individuele patiëntgegevens, is het niet gerechtvaardigd patiënt heterogeniteit te negeren omdat deze gegevens niet beschikbaar zijn. In dit proefschrift wordt aangetoond dat het erkennen van patiënt heterogeniteit in de economische evaluatie haalbaar en informatief is, zelfs als vergelijkend effectiviteitsonderzoek nauwelijks beschikbaar is. De internationale gezond-

heidseconomische gemeenschap zou tot een consensus moeten komen over hoe beschikbare methoden zoals gestratificeerde analyse, regressie technieken en de “expected value of individualized care” moeten worden gebruikt om patiënt heterogeniteit te erkennen in economische evaluaties. Vooral internationale gemeenschappen, zoals de International Society for Pharmacoeconomics en Outcomes Research (ISPOR), worden aangemoedigd om hierin een leidende rol te nemen. Aan de andere kant worden nationale beleidsmakers aangespoord om specifieke aanbevelingen te geven in hun farmaco-economische richtlijnen wanneer het (ir)relevant is om patiënt heterogeniteit te erkennen in economische evaluaties (bijvoorbeeld welke kenmerken eventueel gebruikt kunnen worden voor beleidsbeslissing) en wat nodig is om hun beslissingen te ondersteunen.

Een vaak genoemde belemmering voor het erkennen van patiënt heterogeniteit is een gebrek aan geschikte gegevens (bijvoorbeeld als vergelijkende klinische gegevens of gegevens van individuele patiënten ontbreken) en kan verholpen worden door een geïntegreerd model met behulp van dosis-respons modellen of over een langere periode door “risk sharing” overeenkomsten en/of “open data” beleid voor wetenschappelijke tijdschriften. Daarnaast worden organisaties (publieke en private) die verantwoordelijk zijn voor het verzamelen van gegevens uitgenodigd om hun gegevens beschikbaar te maken voor de maatschappij. Dit lijkt redelijk gezien de enorme hoeveelheid publieke middelen die geïnvesteerd worden in medische producten en het grote vertrouwen dat in deze producten gesteld wordt. Overheden kunnen bijdragen aan dit proces door te vragen naar openheid van gegevens tijdens het proces voor het verkrijgen van de licentie en de vergoeding van medische producten. Hiernaast is verder onderzoek noodzakelijk voor het verder ontwikkelen en valideren van de geïntegreerde modelleringsmethodologie, het bereiken van consensus over de wijze waarop patiënt heterogeniteit zou moeten worden erkend in economische evaluaties en het formuleren van specifieke aanbevelingen in farmaco-economische richtlijnen. Dit zou resulteren in een toegenomen gezondheidswinst op populatieniveau en het zou bevorderen dat economische evaluaties en nationale vergoedingsbesluiten beter worden afgestemd op de ontwikkeling in de klinische praktijk richting gepersonaliseerde geneeskunde.